

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 736 834

(21) N° d'enregistrement national :

95 08606

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 51/00A 61 K 103:10

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 17.07.95.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 24.01.97 Bulletin 97/04.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : CIS BIO INTERNATIONAL SOCIETE ANONYME — FR.

(72) Inventeur(s) : BELLANDE EMMANUEL, LAINÉ JACQUES, COMAZZI VÉRONIQUE et PASQUALINI ROBERTO.

(73) Titulaire(s) :

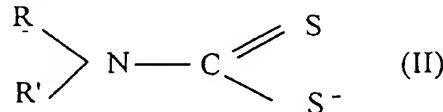
(74) Mandataire : BREVATOME.

(54) PRODUITS RADIPHARMACEUTIQUES A TROPISME CARDIAQUE COMPORTANT UN COMPLEXE NITRURO D'UN METAL DE TRANSITION ET AYANT UNE CLAIRANCE MYOCARDIQUE RAPIDE.

(57) L'invention concerne des produits radiopharmaceutiques à tropisme cardiaque comportant un complexe nitruro d'un métal de transition et ayant une clairance myocardique rapide.

Ces complexes répondent à la formule:
(M ≡ N) L¹ L² (I)

dans laquelle M est un métal de transition tel que ^{99m}Tc.
et L¹ et L² répondent à la formule:



dans laquelle au moins l'un des R et R' représente un groupe alkyle ramifié comportant une ou plusieurs fonctions éther, un groupe tétrahydrofuryle ou éther, un groupe tétrahydrofuryle ou du type dioxaspiro ou dialkoxy pipéridino.

FR 2 736 834 - A1



PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A TROPISME CARDIAQUE
COMPORTANT UN COMPLEXE NITRURO D'UN MÉTAL DE TRANSITION
ET AYANT UNE CLAIRANCE MYOCARDIQUE RAPIDE

5 DESCRIPTION

La présente invention a pour objet un produit radiopharmaceutique à tropisme cardiaque, qui comprend un complexe nitruro d'un métal de transition M comportant une partie centrale $M \equiv N$, utilisable pour la scintigraphie myocardique.

Selon l'invention, on entend par métal de transition un métal dont la couche d est partiellement remplie dans le degré d'oxydation usuel de ce métal. Il s'agit des éléments remplissant les périodes III à XII du tableau périodique des éléments à dix-huit colonnes.

A titre d'exemple de tels métaux, on peut citer Tc, Ru, Co, Pt, Fe, Os, Ir, W, Re, Cr, Mo, Mn, Ni, Rh, Pd, Nb et Ta.

20 Des complexes nitruro de technétium ont été décrits par J. Baldas et Col. dans les documents suivants : demande de brevet internationale WO-85/03 063, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1981, pages 1798-1801; et le livre "Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine", Ed. M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina Int. Verone, 1986, pages 103 à 108.

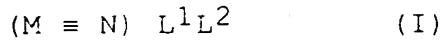
Des complexes nitruro de technétium ayant un tropisme cardiaque ont été décrits dans le document WO-A-90/06137. Ces complexes comportent une partie centrale $M \equiv N$ et des ligands du type dithiocarbamato ayant des groupes latéraux du type alkyle, éventuellement substitués par des groupements alkoxy, alkylcarboxy, carbamoyle ou amino.

Ces complexes ont de bonnes propriétés biologiques en ce qui concerne leur captation cardiaque, mais ils peuvent présenter une fixation pulmonaire précoce gênante pour les examens myocardiques, et ils sont éliminés de l'organisme, en particulier du cœur, assez lentement.

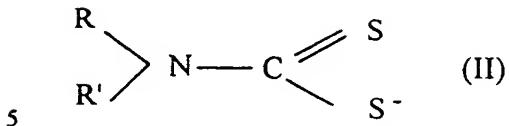
Ceci constitue un inconvénient pour l'examen scintigraphique du myocarde. En effet, un examen complet du myocarde nécessite généralement deux injections du produit radiopharmaceutique, l'une au repos et l'autre après un test d'effort. Avec les produits radiopharmaceutiques qui montrent une fixation stable dans le myocarde, ces deux injections doivent être espacées au minimum de 4 heures afin d'éliminer l'activité cardiaque résiduelle due à la première injection. Il serait donc d'un grand intérêt de disposer de produits radiopharmaceutiques à tropisme cardiaque éliminés plus rapidement.

La présente invention a précisément pour objet des produits radiopharmaceutiques comprenant un complexe nitruro de métal de transition, qui sont éliminés plus rapidement et ne présentent pas de fixation pulmonaire gênante. Ces complexes comportent également des ligands du type dithiocarbamate mais les groupes alkyle de ces ligands sont soit une chaîne ramifiée comportant au moins une fonction éther, soit une chaîne ramifiée dont un atome de carbone est substitué par deux groupes alkoxy, ce qui correspond à une fonction acétal.

Selon l'invention, le produit radiopharmaceutique comprend un complexe d'un métal de transition répondant à la formule :

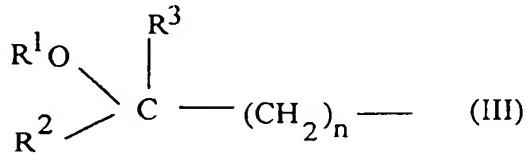


dans laquelle M est un métal de transition, et L¹ et L² qui peuvent être identiques ou différents, répondent à la formule :



dans laquelle R et R' qui sont identiques ou différents, représentent :

- un groupe alkyle ;
- 10 - un groupe de formule :

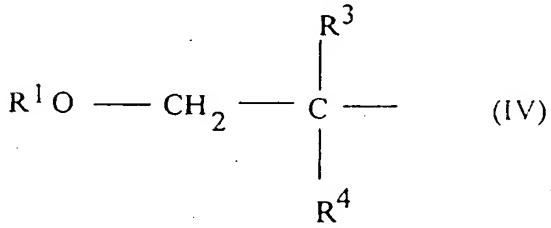


- 15 dans laquelle :

R¹ est un groupe alkyle, R² est un groupe alkyle ou un groupe alcoxy ou R¹ et R² forment ensemble le groupe —CH₂CH₂O— ;

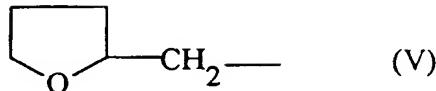
- 20 R³ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, et n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

- un groupe de formule :



- 25 dans laquelle R¹ et R³ sont tels que définis ci-dessus et R⁴ est un groupe alkyle,

- le groupe de formule :



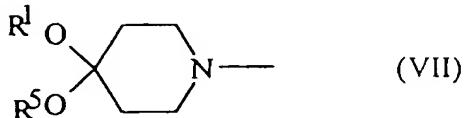
- un groupe de formule :

5



dans laquelle R^1 est tel que défini ci-dessus, et p est égal à 1 ou 2, ou

10 dans laquelle R et R' forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés le groupe de formule :



15 dans laquelle R^1 et R^5 sont des groupes alkyle identiques ou différents, ou dans laquelle R^1 et R^5 forment ensemble $-CH_2-CH_2-$, à condition que R et R' ne représentent pas tous deux un groupe alkyle.

Les ligands L^1 et L^2 du complexe de métal de transition de l'invention comportent donc un groupe alkyle ramifié de formule (III) ou de formule (IV), un groupe tétrahydrofuryle, un groupe du type polyéther linéaire, ou un groupe du type dioxaspiro ou dialkoxy pipéridino, qui leur confère de meilleures propriétés de clairance myocardique.

Dans les complexes de l'invention, le métal de transition M est choisi en particulier en fonction de l'application du produit radiopharmaceutique.

Ainsi, lorsqu'on veut utiliser le produit pour 30 le diagnostic, on utilise un métal de transition

radioactif, ayant une période relativement courte, par exemple le technétium 99m.

Dans le cas où l'on veut utiliser le produit radiopharmaceutique pour la thérapie, on utilise un métal de transition émettant un rayonnement efficace pour la thérapie, et ayant une durée de vie plus longue, tel que le rhénium, par exemple Re-186 ou Re-188.

Dans les formules données ci-dessus pour R et R', les groupes alkyle représentés par R¹, R², R³, R⁴ et R⁵ peuvent être linéaires ou ramifiés. Généralement on utilise des groupes alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, en particulier les groupes méthyle et éthyle.

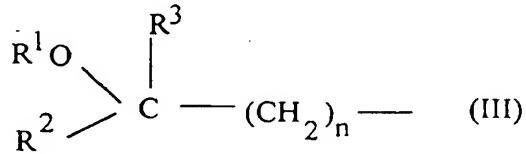
Le groupe alkyle utilisé pour R ou R' peut être également linéaire ou ramifié ; de préférence, il comprend 1 à 5 atomes de carbone.

Lorsque R² représente un groupe alkoxy, il peut s'agir également d'un groupe linéaire ou ramifié ; de préférence, ce groupe alkoxy comprend de 1 à 5 atomes de carbone.

Dans le complexe de métal de transition de l'invention, les ligands L¹ et L² peuvent être identiques ou différents. De préférence, ils sont identiques.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, l'un au moins des L¹ et L² répond à la formule (II) dans laquelle

- R représente un groupe de formule



dans laquelle R¹ représente le groupe méthyle ou éthyle, R² représente le groupe méthyle, méthoxy ou

éthoxy, R³ représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle, et n est égal à 1 ou 2, et

5 - R' représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe de formule (III) dans laquelle R¹, R², R³ et n sont tels que définis ci-dessus, identique ou différent de R.

Selon un second mode de réalisation de l'invention, l'un au moins des L¹ et L² répond à la formule (II) dans laquelle

10 - R répond à la formule (IV)

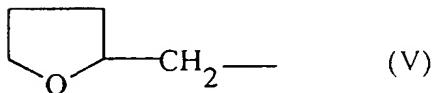


15 dans laquelle R¹ représente le groupe méthyle, R³ représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle, et R⁴ représente le groupe méthyle ou éthyle, et

20 - R' représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe de formule (III) dans laquelle R¹, R², R³ et n sont tels que définis ci-dessus.

Selon un troisième mode de réalisation de l'invention, l'un au moins des L¹ et L² répond à la 25 formule (II) dans laquelle

- R représente le groupe de formule



et
30 - R' est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone.

Les complexes nitruro de technétium utilisés dans l'invention peuvent être préparés par des procédés

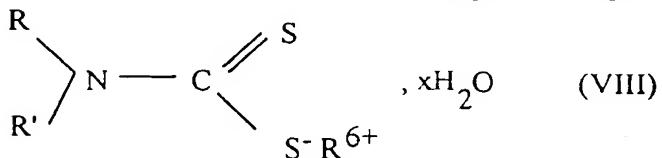
classiques, par exemple par le procédé de Baldas. Toutefois, on préfère généralement les préparer par des procédés plus simples, faciles à mettre en oeuvre dans un service hospitalier et conduisant à des rendements élevés, par exemple par les procédés décrits dans WO-A-93 01839, WO-A-92/00982 et WO-A-90/06137.

De préférence, selon l'invention on utilise un le procédé décrit dans WO92/00982 qui consiste à faire réagir en solution un composé oxygéné du métal de transition M, avec

- 1) un ligand azoté constitué soit par un azoture d'ammonium ou de métal pharmaceutiquement acceptable, soit par un composé azoté comportant un motif N-N dans lequel les N sont reliés à des atomes d'hydrogènes et/ou à des groupements organiques monovalents, par exemple par l'intermédiaire d'un atome de carbone ou d'un atome de S, ou dans lequel l'un des N est relié à l'atome de carbone d'un groupement organique bivalent par l'intermédiaire d'une double liaison et l'autre N est relié à des atomes d'hydrogène et/ou à des groupements organiques monovalents, par exemple par l'intermédiaire d'un atome de carbone ;

- 2) un agent réducteur constitué soit par du dithionite d'ammonium ou de métal pharmaceutiquement acceptable, soit par de l'étain II présent sous forme ionique dans la solution, et

- 3) un composé répondant à la formule



dans laquelle R et R' ont les significations données ci-dessus, R^6 est un ion de métal alcalin, H^+ ou NH^{4+} ,

et x est égal à 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 5.

Cette réaction entre le composé oxygéné du métal de transition, l'agent réducteur, le ligand azoté et le composé de formule (VIII) peut être effectué en une seule étape ou en deux étapes.

De préférence, on opère en deux étapes. Ainsi, dans une première étape on fait réagir le composé oxygéné du métal de transition avec le ligand azoté et l'agent réducteur, et dans une deuxième étape, on fait réagir le produit obtenu à la suite de la première étape avec le composé de formule (VIII).

Lorsqu'on utilise comme agent réducteur l'étain (II), on peut l'introduire dans la solution à partir d'un ou plusieurs réactifs capables de le maintenir sous forme ionique en présence du ligand azoté et du composé de formule (VIII).

On peut en particulier introduire l'étain sous la forme de sel d'étain (II), par exemple de chlorure stanneux dihydraté. Pour le maintenir sous forme ionique dans la solution, on ajoute simultanément un agent complexant ayant un pouvoir complexant vis-à-vis de l'étain plus fort que ceux du ligand azoté et du composé de formule (VIII).

L'agent complexant peut être en particulier l'acide 1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétracétique ou un sel de celui-ci.

De préférence, selon l'invention, on utilise comme agent réducteur le chlorure stanneux dihydraté, et comme ligand azoté le succinyl dihydrazide.

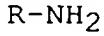
Les composés de formule (VIII) utilisés pour la préparation des produits radiopharmaceutiques de l'invention peuvent être préparés par des procédés

classiques, à partir des amines correspondantes de formule



5 dans laquelle R et R' sont tels que définis ci-dessus, par réaction de ces amines avec du disulfure de carbone en présence de soude.

Les amines secondaires de formules (IX) peuvent être préparées par réaction d'une amine primaire de 10 formule



avec un halogène de formule $\text{R}'\text{X}$ dans laquelle X est un 15 halogène, de préférence Br.

Le produit radiopharmaceutique de l'invention est généralement préparé au moment de l'utilisation. Aussi, l'invention a également pour objet une trousse pour la préparation d'un produit radiopharmaceutique à 20 tropisme cardiaque, qui comprend :

- un premier flacon contenant un sel d'étain et un agent complexant capable de maintenir l'étain sous forme ionique, et
- un deuxième flacon contenant le ligand azoté, et
- un troisième flacon contenant un composé répondant à la formule (VIII).

Selon une variante de réalisation, la trousse ne comprend que deux flacons,

- un premier flacon contenant le sel d'étain, l'agent complexant pour maintenir l'étain sous forme ionique et le ligand azoté, et

- un deuxième flacon contenant le composé de formule (VIII).

Les produits présents dans chaque flacon peuvent être sous forme de solution ou sous forme 5 lyophilisée.

Avec cette trousse, on peut préparer directement le produit radiopharmaceutique voulu, dans un service hospitalier de médecine nucléaire, en ajoutant au contenu du premier flacon une solution du 10 composé oxygéné du métal de transition, par exemple une solution de pertechnétate de métal acalin ou d'ammonium, puis en ajoutant au produit ainsi obtenu le contenu du deuxième flacon.

Etant donné que les produits sont destinés à 15 une injection intraveineuse à des êtres vivants, on doit utiliser des conditions appropriées de fabrication et de mise en œuvre pour obtenir des solutions convenablement stériles et apyrogènes.

Pour préparer les solutions, on peut utiliser 20 de l'eau stérile et apyrogène ou des solutions alcooliques ou hydroalcooliques, stériles et apyrogènes, et effectuer un stockage des solutions sous azote.

Pour préparer des compositions lyophilisées, on 25 soumet à une lyophilisation dans un équipement classique des solutions obtenues dans les mêmes conditions que précédemment.

Les produits radiopharmaceutiques de l'invention peuvent être utilisés en particulier pour 30 la scintigraphie du myocarde.

Dans ce cas, après préparation du complexe nitruro de technétium, on injecte celui-ci au patient à examiner, et on procède ensuite à un examen du cœur par scintigraphie.

Pour l'injection du produit, les quantités des différents ligands sont telles qu'elles correspondent sensiblement à la stoechiométrie des complexes à obtenir. La quantité finale injectée dépend en 5 particulier des ligands utilisés et de leur toxicité.

Généralement, on obtient des résultats satisfaisants en utilisant des quantités totales de ligands allant de 0,05 à 0,40 mg/kg de poids corporel.

La dose totale de métal de transition, par 10 exemple de technétium, se situe généralement dans la gamme de 185 à 740 Mbq (5 à 20 millicuries).

Après l'administration du complexe nitruro de métal de transition, on peut effectuer un examen satisfaisant dans un délai très court, par exemple de 15 2 à 5 minutes après injection, en obtenant un bon contraste, des images nettes et une bonne détection des lésions.

De plus, on peut effectuer avec ces composés deux examens successifs en un temps très bref, par 20 exemple en réalisant la seconde injection une heure après la première, en raison de la clairance rapide de ces produits radiopharmaceutiques.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des 25 exemples suivants donnés bien entendu à titre illustratif et non limitatif.

EXAMPLE 1 : Préparation du complexe nitruro-bis[N-éthyl,N-(R,S,2-méthoxy isopropyl) dithiocarbamato] 99m Tc(V).

30 1) Préparation du ligand (N-éthyl,N-(R,S)-2-méthoxy isopropyl)dithiocarbamate de sodium.

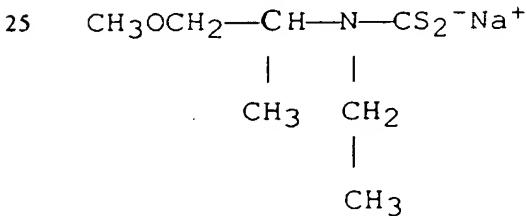
a) Préparation de la (N-éthyl,N-(R,S)-2-méthoxy isopropyl)amine.

On dissout 0,1 mol de (R,S)-2-méthoxy isopropyl amine (Aldrich) dans 100 ml d'eau contenant 0,2 mol de NaOH. On ajoute goutte à goutte 0,1 mol de bromoéthane. La solution est portée au reflux pendant une nuit. La phase aqueuse est extraite par 200 ml d'éther diéthylique. La phase organique est lavée trois fois avec 20 ml de NaOH 1N dans de l'eau afin d'éliminer l'amine primaire n'ayant pas réagi. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et l'on distille l'amine secondaire $T_{\text{E}_b} = 121^{\circ}\text{C}$ sous 760 mm Hg.

b) Préparation de (N-éthyl,N-(R,S)-2-méthoxy isopropyl) dithiocarbamate de sodium.

On dissout 0,05 mol de l'amine préparée en a) dans 200 ml d'éther contenant 0,1 mol de NaOH en pastilles. On ajoute goutte à goutte 0,1 mol de CS_2 et on laisse réagir 4 heures à la température ambiante. La phase organique est filtrée et l'on ajoute 500 ml de n-heptane. On laisse recristalliser une nuit à 4°C . et l'on obtient un solide blanc (dithiocarbamate de sodium donné en titre) qui est recristallisé dans un mélange éther-n-heptane.

Analyse RMN dans le diméthyl sulfoxyde deutéré (DMSO-D6)



30 $\underline{\text{CH}_3\text{O}}$: singulet 3,35 ppm
 $\underline{\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2}$: doublet 4,05 ppm
 $-\text{CH}$: quintuplet 6,3 ppm
|

CH₃-CH : doublet 0,9 ppm
CH₃-CH₂-N triplet 1,1 ppm
CH₃-CH₂-N quadruplet 3,65 ppm.

2) Préparation de l'intermédiaire (Tc≡N)²⁺

5 On ajoute 0,5 à 5 ml d'une solution de pertechnétate de sodium (^{99m}TcO₄⁻), 37KBQ à 3,7 GBQ, à un flacon de type pénicilline contenant sous forme lyophilisée :

10 - 20 µg de SnCl₂.2H₂O (chlorure stanneux dihydraté)

- 10 mg de succinyl dihydrazide (SDH),

- 5 mg d'acide 1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique.

- 10 mg de γ-cyclodextrine,

15 - 0,05 mmol de tampon phosphate à pH = 7,80.

On laisse réagir 10 minutes à la température ambiante et l'on obtient l'intermédiaire (Tc ≡ N)²⁺

3) Préparation du complexe final.

20 On ajoute 1 ml d'une solution de (N-éthyl, N (RS)-2-méthoxy isopropyl) dithiocarbamate de sodium préparé en 1), à 10 mg/ml dans l'eau au flacon contenant l'intermédiaire (Tc ≡ N)²⁺. On laisse réagir 5 minutes à la température ambiante et l'on obtient le complexe final.

25 La pureté radiochimique est testée en effectuant une chromatographie sur couche mince : phase inverse (Whatman KC18F, éluant Methanol 30 %, acetonitrile 30 %, THF 20 %, AcNH₄ 0,5 M dans H₂O 20 %). Le radiopharmaceutique obtenu a un Rf = 0,52. la 30 pureté radiochimique est supérieure ou égale à 96 %.

EXEMPLE 2 : Préparation du complexe nitruro-bis [(N-éthyl N((R)-2 méthoxy isopropyl) dithiocarbamato] $^{99m}\text{Tc(V)}$

5 1) Synthèse du ligand (N-éthyl, N((R)-2 méthoxy isopropyl) dithiocarbamate de sodium.

On prépare tout d'abord la R-1-méthoxy isopropylamine de la façon suivante.

10 On dissout 0,2 mol de R-2-amino-1-propanol (Aldrich) dans 200 ml d'éther anhydre sous atmosphère d'azote. On ajoute 0,25 mol de sodium métal (Na). On laisse réagir au reflux pendant 6 heures. On ajoute ensuite goutte à goutte 0,2 mol d'iodure de méthyle. La solution est filtrée, le filtrat est séché sur sulfate de sodium et l'on distille l'amine. $\text{TE}_b = 93^\circ\text{C}$ à 15 pression atmosphérique.

On prépare ensuite l'amine substituée puis le dithiocarbamate de sodium correspondant en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple 1, étapes 1a) et 1b).

20 On obtient ainsi le ligand N-éthyl, N(-2(R) méthoxy isopropyl)dithiocarbamate de sodium. L'analyse de ce produit par RMN dans le DMSO conduit à un spectre identique à celui obtenu dans l'exemple 1.

25 2) Préparation de l'intermédiaire ($\text{Tc}\equiv\text{N}$)²⁺

Celui-ci est préparé en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple 1, mais en utilisant le dithiocarbamate de sodium préparé dans l'étape précédente.

30 3) Préparation du complexe final.

Celui-ci est préparé comme dans l'exemple 1 à partir de l'intermédiaire obtenu précédemment. Il présente les caractéristiques suivantes :

$R_f = 0,52$

Pureté radiochimique $\geq 97 \%$

EXEMPLE 3 à 6 :

On suit le même mode opératoire que dans les exemples 1 et 2 pour préparer les complexes de technétium donnés dans le tableau 1, les 5 caractéristiques de ces complexes sont également données dans ce tableau.

EXEMPLE 7 : Préparation du complexe nitruro-bis[N-éthyl, N-(R,S)-2 méthoxy propyl)dithiocarbamate] $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$

10 On prépare tout d'abord le ligand N-éthyl, N-(R,S-2 méthoxy propyl)dithiocarbamate de sodium en opérant de la façon suivante.

a) Préparation de la R,S-2 méthoxy propyl amine.

15 On dissout 0,2 mol de (R,S)-1-amino-2 propanol (Aldrich) dans 200 ml d'éther anhydre sous atmosphère d'azote. On ajoute 0,25 mol de sodium métal. On laisse réagir au reflux pendant 6 heures. On ajoute ensuite goutte à goutte 0,2 mol d'iodure de méthyle. La 20 solution est filtrée, le filtrat est séché sur sulfate de sodium et l'on distille l'amine. $\text{TE}_b = 106^\circ\text{C}$ sous 760 mmHg.

b) Préparation du ligand

On procéde ensuite comme dans l'exemple 1 25 pour préparer le ligand à partir de cette amine.

On suit ensuite le même mode opératoire que dans l'exemple 1 pour préparer le complexe de technétium en partant de ce ligand.

Les caractéristiques de ce complexe sont 30 données dans le tableau 1.

EXEMPLE 8 :

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 1 pour préparer le complexe de technétium mentionné dans le tableau 1 à partir de la R,S-1-

(méthoxyméthyl)propyl amine que l'on prépare de la façon suivante.

On dissout 0,2 mol de (R,S)-2-amino-1-butanol (Aldrich) dans 200 ml d'éther anhydre sous atmosphère 5 d'azote. On ajoute 0,25 mol de sodium métal. On laisse réagir au reflux pendant 6 heures. On ajoute ensuite goutte à goutte 0,2 mol d'iodure de méthyle. La solution est filtrée, le filtrat séché sur sulfate de sodium et l'on distille l'amine $T_{E_b} = 102^\circ\text{C}$ sous 10 760 mm Hg.

Les caractéristiques du complexe obtenu sont données dans le tableau 1.

EXEMPLE 9 :

On suit le même mode opératoire que dans les 15 exemples précédents pour préparer le complexe de technétium mentionné dans le tableau 1, à partir de la 2-méthoxyisobutylamine que l'on prépare de la façon suivante.

On dissout 0,3 mol de 2,2-diméthyl aziridine 20 dans 80 ml de méthanol contenant 0,35 mol de complexe méthanol trifluoroborane. On laisse réagir 7 jours à température ambiante et l'on ajoute 0,45 mol de méthylate de sodium. La solution est filtrée et distillée. On sépare les deux amines obtenues :

25 -2 méthoxy isobutylamine. $T_{E_b} = 126^\circ\text{C}$ sous 760 mmHg

-2 méthoxy tert-butylamine. $T_{E_b} = 103^\circ\text{C}$ sous 760 mmHg

Les caractéristiques du complexe obtenu sont 30 données dans le tableau 1.

EXEMPLE 10 :

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 1 pour préparer le complexe de technétium mentionné dans le tableau 1 à partir de la

2-méthoxytert-butylamine isolée dans l'exemple précédent.

Les caractéristiques du complexe obtenu sont données dans le tableau 1.

5 **EXEMPLES 11 et 12 :**

On prépare les complexes de technétium mentionnés dans le tableau 1, en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple 1 mais en partant de la tétrahydrofurfurylamine que l'on traite par du bromométhane dans l'exemple 11 et par du bromoéthane dans l'exemple 12.

Les caractéristiques des complexes obtenus sont données dans le tableau 1.

15 **EXEMPLE 13 :**

On prépare le complexe mentionné dans le tableau 1 en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple 1, à partir de la N-éthyl, N-2-(2-méthoxy éthoxy) éthylamine que l'on prépare de la façon suivante.

20 On ajoute goutte à goutte 0,2 mol de 1-bromo-2-(2-méthoxy éthoxy) éthane (Aldrich) à une solution aqueuse d'éthylamine. On laisse réagir 6 heures à reflux. On filtre la solution qui est extraite avec de l'éther. La phase organique est distillée.

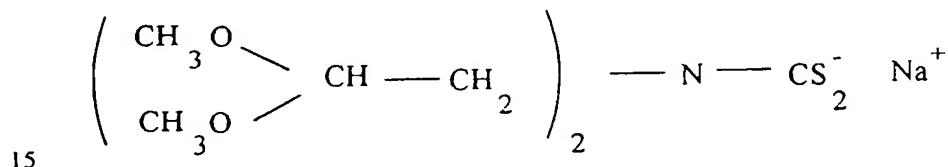
25 Les caractéristiques du complexe obtenu sont données dans le tableau 1.

EXEMPLE 14 :

30 On prépare le complexe mentionné dans le tableau 1 en suivant le même mode opératoire que l'exemple 1, à partir du ligand N,N-bis(2,2-diméthoxyéthyl)dithiocarbamate de sodium qui est préparé à partir de la N,N-bis(2,2-diméthoxyéthyl)amine obtenue de la façon suivante.

On dissout 0,2 mol d'aminoacétaldéhyde diméthyl acétal (Aldrich) dans 100 ml d'eau contenant 0,3 mol de NaOH. On ajoute goutte à goutte 0,2 mol de bromoacétaldéhyde diméthyl acétal (Aldrich). La solution est portée à reflux pendant une nuit. La phase aqueuse est extraite par 200 ml d'éther diéthylique. La phase organique est lavée trois fois avec 20 ml de NaOH 1N dans l'eau afin d'éliminer l'amine primaire n'ayant pas réagi. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et l'on distille l'amine secondaire : E = 70°C sous 2 mm Hg.

L'analyse par RMN dans le DMSO deutéré du ligand obtenu



15

donne les résultats suivants :

CH₃O : singulet 3,4 ppm
 CH : triplet 4,9 ppm
 20 CH₂ : doublet 4,1 ppm
 Les caractéristiques du complexe obtenu sont données dans le tableau 1.

EXEMPLES 15 à 24:

On suit le même mode opératoire que dans les 25 exemples précédents pour préparer les complexes mentionnés dans le tableau 1, en partant des amines et des halogénures correspondant aux ligands du complexe.

Les caractéristique des complexes obtenus sont données dans le tableau 1.

EXEMPLE 25

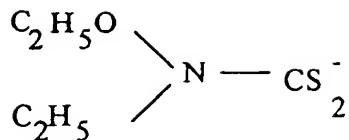
Les propriétés biologiques des complexes obtenus dans les exemples 1 à 24 sont évaluées en déterminant la captation cardiaque chez des singes 5 babouins pesant entre 9 et 12 kg.

Dans ce but, on injecte 0,5 ml de solution du complexe final correspondant à une activité de 74 MBQ. L'animal est anesthésié par un mélange kétamine/valium et placé sous une gamma caméra. La captation de la 10 radioactivité par le cœur et par les organes environnants (poumons, foie) est déterminée par une acquisition dynamique pendant 60 minutes après l'injection. On détermine des zones d'intérêt pour chaque organe et l'on calcule les valeurs de captation 15 exprimées en coups par minute par pixel (unité de surface) et par mCi ($\text{cpm} \cdot \text{pix}^{-1} \text{mCi}^{-1}$). Ces valeurs sont corrigées de la décroissance radioactive du radioélément.

Des prélèvements sanguins sont effectués au 20 cours de l'examen et leur activité est comptée, ce qui permet de calculer le pourcentage de radioactivité présent dans le sang total (activité circulante).

Les valeurs de captation cardiaque, les rapports cœur/poumons et cœur/foie donnant un indice 25 du contraste scintigraphique et les valeurs d'activité sanguine, obtenues avec les complexes des exemples 1 à 24, sont reportées dans le tableau 2 qui suit.

Dans ce tableau, on a donné à titre comparatif les résultats obtenus dans les mêmes conditions avec le 30 traceur cardiaque MIBI commercialisé par Dupont et avec le complexe de l'art antérieur $^{99\text{m}}\text{TcN-NOET}$, qui est le nitruro-bis[N-éthoxy, N-éthyl-dithiocarbamato] $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ et qui répond à la formule (I) dans laquelle L^1 et L^2 sont :



Les résultats du tableau 2 montrent que la
 5 plupart des complexes ont une captation cardiaque
 supérieure à celle du MIBI et équivalente à celle de
 TcN NOET.

Par contre l'activité cardiaque diminue au cours
 du temps, ce qui se traduit par une baisse des rapports
 10 scintigraphiques cœur/poumons et cœur/foie.

La clairance sanguine est rapide pour la
 plupart des complexes testés.

La période idéale pour l'imagerie cardiaque
 avec ce type de complexe se situe donc entre 5 et 30
 15 minutes après l'injection.

L'élimination rapide du myocarde peut permettre
 une deuxième injection 1 heure après la première
 injection, l'activité hépatique résiduelle ne devrait
 pas être gênante car celle-ci est assez rapidement
 20 éliminée par voie biliaire avec ce type de traceur.

On remarque par ailleurs que les complexes les
 plus intéressants sont ceux des exemples 1, 2, 7, 12,
 14 et 15.

TABLEAU 1

TABLEAU 1

EXEMPLE	COMPLEXE	L ₁ = L ₂	Rf	PRC
1	nitruro-bis[N-éthyl], N-(RS-2-méthoxy isopropyl) dithiocarbamato] ^{99m} Tc (V)	CH ₃ O — CH ₂ — $\overset{(R,S)}{\overset{\bullet}{\text{CH}}}$ — N — CS ₂ CH ₃ C ₂ H ₅	0,52	≥ 96 %
2	nitruro-bis[N-éthyl], N-(R-2-méthoxy isopropyl) dithiocarbamato] ^{99m} Tc(V)	CH ₃ O — CH ₂ — $\overset{(R)}{\overset{\bullet}{\text{CH}}}$ — N — CS ₂ CH ₃ C ₂ H ₅	0,52	≥ 97 %
3	nitruro-bis[N-éthyl], N-(S-2-méthoxy isopropyl) dithiocarbamato] ^{99m} Tc (V)	CH ₃ O — CH ₂ — $\overset{(S)}{\overset{\bullet}{\text{CH}}}$ — N — CS ₂ CH ₃ C ₂ H ₅	0,52	≥ 95 %
4	nitruro-bis[N-méthyl], N-(RS-2-méthoxy isopropyl) dithiocarbamato] ^{99m} Tc (V)	CH ₃ O — CH ₂ — $\overset{(R,S)}{\overset{\bullet}{\text{CH}}}$ — N — CS ₂ CH ₃ C ₂ H ₅	0,61	≥ 96%

TABLEAU 1 (SUITE)

EXEMPLE	COMPLEXE	$L_1 = L_2$	Rf	PRC
5	nitruro-bis[N-propyl, N(R,S)-2-méthoxy isopropyl] dithiocarbamato] 99mTc(V)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3^{\text{O}} \text{ --- } \text{CH}_2 \text{ --- } \overset{\bullet(\text{R},\text{S})}{\text{CH}} \text{ --- } \text{N} \text{ --- } \text{CS}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,39	≥ 97 %
6	nitruro-bis[N-isopropyl, méthoxy isopropyl] dithiocarbamato] 99mTc(V)	$\begin{array}{c} \text{N-(R,S-2-} \\ \text{isopropyl)} \\ \text{CH}_3^{\text{O}} \text{ --- } \text{CH}_2 \text{ --- } \overset{\bullet(\text{R},\text{S})}{\text{CH}} \text{ --- } \text{N} \text{ --- } \text{CS}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,35	≥ 92 %
7.	nitruro-bis[N-éthyl, propyl] dithiocarbamato] 99mTc(V)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3^{\text{O}} \text{ --- } \overset{\bullet(\text{R},\text{S})}{\text{CH}} \text{ --- } \text{CH}_2 \text{ --- } \text{N} \text{ --- } \text{CS}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,45	≥ 98 %
8	nitruro-bis[N-éthyl, méthyl] propyl dithiocarbamato] 99mTc(V)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3^{\text{O}} \text{ --- } \text{CH}_2 \text{ --- } \overset{\bullet(\text{R},\text{S})}{\text{CH}} \text{ --- } \text{N} \text{ --- } \text{CS}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	0,46	≥ 98 %

TABLEAU 1 (suite)

TABLEAU 1 (Suite b)

EXEMPLE	COMPLEXE	$L^1 = L^2$	Rf	PRC
9	nitro-bis[N-éthyl,N-(2-méthoxy isobutyl) dithiocarbamato] ^{99mTc (V)}	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{N} - \text{CS}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	0,43	≥ 92 %
10	nitro-bis[N-éthyl, N-(2-méthoxy tert-butyl) dithiocarbamato] ^{99mTc (V)}	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{N} - \text{CS}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	0,50	≥ 95 %
11	nitro-bis[N-méthyl, N(R,S)-1-tetrahydrodurfuryl)dithiocarbamato] ^{99mTc (V)}		0,70	≥ 95 %

TABLEAU 1 (SUITE)

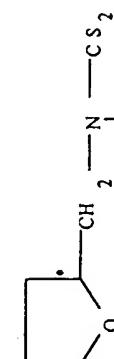
EXEMPLE	COMPLEXE	$L^1 = L^2$	Rf	PRC
12	nitruro-bis[N-éthyl, 1-tétrahydrofurfuryl] dithiocarbamato] $^{99m}Tc(V)$	N(R,S)  C_2H_5	0,61 z %	97
13	nitruro-bis[N-éthyl, éthoxyéthyl] dithiocarbamato] $^{99m}Tc(V)$	CH_3 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 O N — CS ₂ C_2H_5	0,71 z %	98
14	nitruro-bis[N-N-bis(2,2-diméthoxy éthyl) dithiocarbamato] $^{99m}Tc(V)$	CH_3 O CH_3 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 N — CS ₂ CH_3 O CH_3	0,45 z %	96

TABLEAU 1 (suite)

TABLEAU 1 (Suite d)

EXEMPLE	COMPLEXE	$L_1 = L_2$	Rf	PRC
15	nitro-bis[N-(2,2-diméthoxyéthyl)]N-(3,3-diméthoxypropyl)dithiocarbamato] ^{99mTc(V)}	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \diagup \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \diagdown \text{OH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array} \quad \begin{array}{c} \diagup \text{N} - \text{CS}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array} $	0,45	≥ 97 %
16	nitro-bis[N-2,2-diméthoxy éthyl] N-2,2-diméthoxypropyl dithiocarbamato] ^{99mTc(V)}	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \diagup \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \diagdown \text{C} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \diagup \text{N} - \text{CS}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array} $	0,40	≥ 94 %
17	nitro-bis[N-(2,2-diméthoxyéthyl), (2,2-diéthoxyéthyl) dithiocarbamato] ^{99mTc(V)}	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \diagup \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \diagdown \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad \begin{array}{c} \diagup \text{N} - \text{CS}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array} $	0,33	≥ 95 %

TABLEAU 1 (suite e)

TABLEAU 1 (Suite e)

EXEMPLE	COMPLEXE	$L_1 = L_2$	R ^f	PRC
18	nitruro-bis[N-(2,2-diméthoxy éthyl) (éthyl)dithiocarbamato]99mTc (V)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{CS}_2 \end{array}$	0,47	≥ 96 %
19	nitruro-bis[N-(2,2-diméthoxy éthyl), (isopropyl) dithiocarbamato]99mTc (V)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$ $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{CS}_2 \end{array}$	0,35	≥ 95 %
20	nitruro-bis[N-(2,2-diméthoxy éthyl), (R,S-2-méthoxy isopropyl) dithiocarbamato]99mTc(V)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2 \end{array}$ $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{CS}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,47	≥ 92 %

TABLEAU 1 (suite)

TABLEAU 1 (Suite f)

EXEMPLE	COMPLEXE	$L^1 = L^2$	Rf	PRC
21	nitruro-bis[N-N-bis(2,2-diéthoxy dithiocarbamato)99mTc (V) éthyl]	$\left(\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \right)_2 \text{CH} - \text{CH}_2 \right)_2 \text{N} - \text{CS}_2$	0,13	$\geq 98\%$
22	nitruro-bis[N-(2,2 diéthoxyéthyl, N(2,2-diéthylène acétal) dithiocarbamato)99mTc (V) éthyl]	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \text{CH} - \text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} - \text{CS}_2$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	0,37	$\geq 95\%$
23	nitruro-bis[N,N-bis(2,2-(diéthylène acétal éthyl) dithiocarbamato)99mTc(V)]	$\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \right)_2 \text{CH} - \text{CH}_2 \right)_2 \text{N} - \text{CS}_2$	0,55	$\geq 95\%$
24	nitruro-bis[8-aza-1,4-dioxaspiro (4,5) décane dithiocarbamato] 99mTc (V)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{N} - \text{CS}_2$	0,52	$\geq 93\%$

TABLEAU 1 (SUITE)

Complexe 99mTc	Captaison cardiaque cpm.pix ⁻¹ mCi ⁻¹	Coeur/poumons										Coeur/foie						Act. Sanguine (% dose injectée)					
		Temps	après	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60
99mTc MIBI	21	21	21	18	17	3,1	3,1	3,1	2,7	3	0,55	0,56	0,55	0,66	0,75	15	1,7	0,8	0,7	0,7	0,8		
99mTc NOET	39	37	35	34	1,1	1,3	1,4	1,8	2,3	1,4	1,2	1	0,9	0,8	2,4	2	1,7	1,6	1,9				
EXAMPLE 1	44	42	40	33	24	3,9	4,3	4,5	3,9	3,2	1	0,8	0,6	0,3	0,3	8	-	3	2	1,5			
EXAMPLE 2	31	27	26	24	22	2,7	2,9	2,7	2,7	2,5	0,8	0,6	0,6	0,5	0,4	-	5,2	3,2	2,9	-			
EXAMPLE 3	30	21	17	12	11	2,6	2,2	1,9	1,4	1,4	0,5	0,3	0,2	0,2	0,1	4,8	-	1,9	1,3	1,1			
EXAMPLE 4	35	22	18	14	12	5	3,1	2,6	2,2	2	0,6	0,3	0,3	0,2	0,2	-	4,6	4,6	2,4	1,8			
EXAMPLE 5	45	38	35	21	12	3,7	3,6	3,6	2,6	1,8	0,6	0,5	0,4	0,2	0,1	6,7	3,9	-	3,6				

TABLEAU 1 (SUITE)

Complexe 99mTc	Captaison cardiaque cpm.pix ⁻¹ mCi ⁻¹						Coeur/poumons						Coeur/foie						Act. Sanguine (% dose injectée)					
	Temps	après	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60		
EXAMPLE 6	32	27	25	18	14	2.9	2.9	2.7	2.1	1.8	0.4	0.3	0.2	0.2	0.1	11	6.5	5.1	3.7					
EXAMPLE 7	51	41	38	28	22	4.1	4.3	4.2	3.4	2.9	0.8	0.6	0.5	0.3	0.2	4.4	3.5	2.8	2	1.7				
EXAMPLE 8	36	32	24	16	11	3.3	3.5	3.1	2.4	1.8	0.6	0.5	0.3	0.2	0.2	8.5	5	2.8	2.1					
EXAMPLE 9	26	21	16	13	12	3	2.9	2.2	2	1.7	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	5.9	-	3.6	2.4	1.5				
EXAMPLE 10	31	25	23	19	14	3.2	3.1	3	2.8	2.2	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	9.4	-	7.1	4.9	-				
EXAMPLE 11	41	26	21	14	11	4.5	3.2	2.7	1.9	1.7	0.7	0.4	0.3	0.2	0.1	-	5.3							
EXAMPLE 12	35	28	25	16	11	3.1	2.9	2.7	1.9	1.7	0.6	0.4	0.4	0.2	0.1	4.3	2.5	1.5	1.3					

TABLEAU 1 (SUITE)

Complexe 99mTc	Captation cardiaque cpm.plx ⁻¹ mCi ⁻¹						Coeur/poumons						Coeur/foie						Act. Sanguine (% dose injectée)					
	Temps	après	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60		
EXAMPLE 13	37	35	34	22	14	2.9	3.3	3.3	2.5	1.9	0.6	0.5	0.4	0.2	0.1	4.5	-	2.4	2.1	1.6				
EXAMPLE 14	46	41	34	20	11	4.9	5	4.2	2.9	2	0.9	0.6	0.5	0.3	0.2	6.8	-	5	4.3	2.7				
EXAMPLE 15	49	44	39	25	15	4.1	4.4	4.4	3.2	2.2	0.8	0.6	0.5	0.3	0.2	12	5	4.5						
EXAMPLE 16	44	37	33	21	12	3.3	3.3	3	2.2	1.6	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	3.9	4.2	4.3	4	2.7				
EXAMPLE 17	29	27	26	23	19	3	3.1	3.2	3.1	2.7	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	4.5	2.4	2.1						
EXAMPLE 18	40	34	28	19	13	3.7	3.5	3	2.1	1.4	0.6	0.5	0.4	0.2	0.1	8.6	4.2	3.8	2.5					
EXAMPLE 19	31	28	27	21	15	2.7	2.8	2.8	2.5	1.9	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	7.6	5.2	5.6	4.5					

TABLEAU 1 (SUITE)

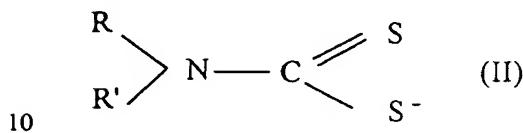
Complexe 99mTc	Captation cardiaque cpm.pix ⁻¹ mCi ⁻¹	Cœur/poumons										Cœur/foie						Act. Sanguine (% dose injectée)						
		Temps	après	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60	
EXAMPLE 20	42	35	2,9	16	13	3,2	3	2,7	1,8	1,5	0,9	0,6	0,4	0,2	0,1	10,1	8,9	8,7	8,3	7,6				
EXAMPLE 21	26	18	15	13	9	2	1,7	1,6	1,4	1,3	0,5	0,3	0,3	0,2	0,2	23,2	12,5							4,3
EXAMPLE 22	36	25	21	15	10	3,3	3	2,6	2,1	1,6	0,6	0,4	0,3	0,2	0,2	5,1	3,9							3
EXAMPLE 23	36	24	19	13	9	3,6	2,6	2	1,5	1,2	0,9	0,5	0,3	0,2	0,3	9,2	3,5	2,8						
EXAMPLE 24	23	16	14	13	12	2,4	1,7	1,5	1,4	1,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	4,6	-	3,3	2,5	-				

REVENDICATIONS

1. Produit radiopharmaceutique, caractérisé en ce qu'il comprend un complexe d'un métal de transition 5 répondant à la formule :

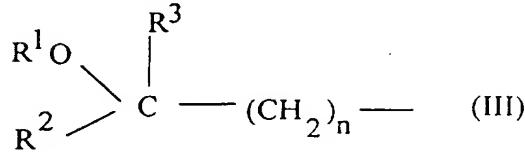


dans laquelle M est un métal de transition, et L1 et L2 qui peuvent être identiques ou différents, répondent à la formule :



dans laquelle R et R' qui sont identiques ou différents, représentent :

- 15 - un groupe alkyle ;
 - un groupe de formule :

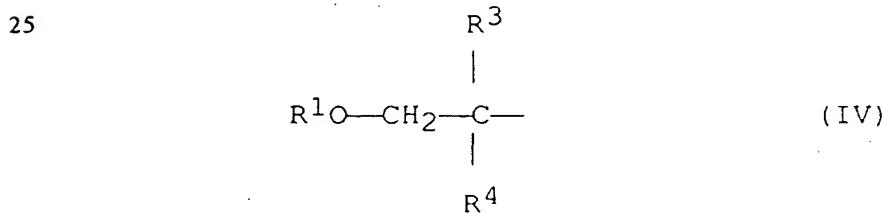


dans laquelle :

20 R¹ est un groupe alkyle, R² est un groupe alkyle ou un groupe alcoxy, ou R¹ et R² forment ensemble le groupe —CH₂CH₂O—,

R³ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, et n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

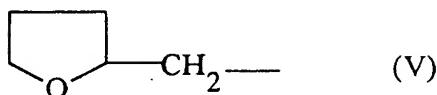
- un groupe de formule :



dans laquelle R¹ et R³ sont tels que définis ci-dessus et R⁴ est un groupe alkyle,

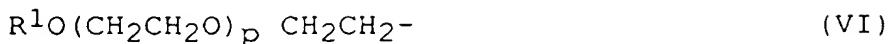
- le groupe de formule :

5



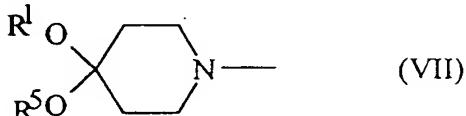
- un groupe de formule :

10



dans laquelle R¹ est tel que défini ci-dessus, et p est égal à 1 ou 2, ou

15 dans laquelle R et R' forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés le groupe de formule :



20 dans laquelle R¹ et R⁵ sont des groupes alkyle identiques ou différents, ou dans laquelle R¹ et R⁵ forment ensemble —CH₂—CH₂—, à condition que R et R' ne représentent pas tous deux un groupe alkyle.

25 2. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que M représente un isotope du technétium ou du rhénium.

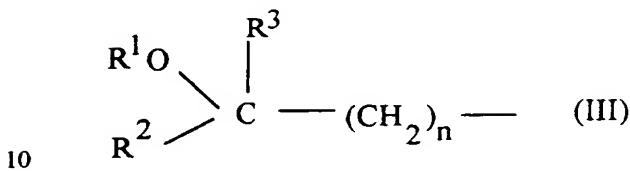
3. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'isotope du technétium est Tc-99m.

30 4. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'isotope du rhénium est Re-186 ou Re-188.

5. Produit radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que L¹ et L² sont identiques.

6. Produit radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'un au moins des L¹ et L² répond à la formule (II) dans laquelle

- R représente un groupe de formule



dans laquelle R¹ représente le groupe méthyle ou éthyle, R² représente le groupe méthyle, méthoxy ou éthoxy, R³ représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle, et n est égal à 1 ou 2, et

15 - R' représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe de formule (III) dans laquelle R¹, R², R³ et n sont tels que définis ci-dessus, identique ou différent de R.

20 7. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le complexe est choisi dans le groupe comprenant :

- le nitruro-bis[N-éthyl-N(R,S-2-méthoxy propyl) dithiocarbamato]^{99mTc(V)},
- 25 - le nitruro-bis[N-éthyl-N(2-méthoxy isobutyl) dithiocarbamato]^{99mTc(V)},
- le nitruro-bis[N-,N-bis-2,2-diméthoxy éthyl) dithiocarbamato]^{99mTc(V)},
- le nitruro-bis[N-(2,2-diméthoxyéthyl), N-(3,3-diméthoxypropyl) dithiocarbamato]^{99mTc(V)},

- le nitruro-bis[N-(2,2-diméthoxyéthyl), N-(2,2-diméthoxy propyl) dithiocarbamato]^{99mTc}(V),
- le nitruro-bis[N-(2,2-diméthoxyéthyl), N-(2,2-diéthoxy éthyl) dithiocarbamato]^{99mTc}(V),
- 5 - le nitruro-bis-[N-(2,2-diméthoxyéthyl), N-éthyl dithiocarbamato]^{99mTc}(V),
- le nitruro-bis [N-(2,2-diméthoxyéthyl), N-isopropyl dithiocarbamato]^{99mTc}(V),
- le nitruro-bis[N,Nbis(2,2-diéthoxyéthyl),
10 dithiocarbamato]^{99mTc}(V),
- le nitruro-bis[N-(2,2-diéthoxyéthyl),
N(2,2(diéthylèneacétal)éthyl) dithiocarbamato]^{99mTc}(V),
et
- le nitruro-bis-[N,N-bis (2,2(diéthylène acétal)éthyl)
15 dithiocarbamato]^{99mTc}(V).

8. Produit radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 1 à 5, caractérisé en ce que l'un au moins des L¹ et L² répond à la formule (II) dans laquelle

20 - R répond à la formule (IV)



25 dans laquelle R¹ représente le groupe méthyle, R³ représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle, et R⁴ représente le groupe méthyle ou éthyle, et

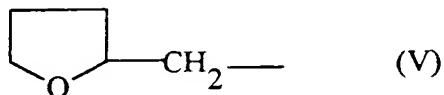
30 - R' représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe de formule (III) dans laquelle R¹, R², R³ et n sont tels que définis dans la revendication 6.

9. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 8, caractérisé en ce que le complexe est choisi dans le groupe comprenant :

- le nitruro-bis[(N-éthyl, N-(R-S-2-méthoxy isopropyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V),
- 5 - le nitruro-bis[(N-éthyl, N-(R-2-méthoxy isopropyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V),
- le nitruro-bis[(N-éthyl, N(S-2-méthoxy isopropyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V),
- 10 - le nitruro-bis[(N-méthyl, N(R,S)-2-méthoxy isopropyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V),
- le nitruro-bis[(N-propyl, N-(R,S)2-méthoxy isopropyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V),
- 15 - le nitruro-bis[N-isopropyl, N(R,S)-2-méthoxy isopropyl] dithiocarbamato]^{99m}Tc(V),
- le nitruro-bis[(N-éthyl, N(R,S)-1-méthoxy méthyl)propyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V),
- le nitruro-bis[N-éthyl, N-(2-méthoxy tert-butyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V), et
- 20 - le nitruro-bis[N-(2,2-diméthoxy éthyl), N((R,S)2-méthoxy isopropyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V).

10. Produit radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'un au moins des L¹ et L² répond à la formule (II) dans laquelle

- R représente le groupe de formule



et

- R' est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone.

30 11. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 10, caractérisé en ce que le complexe est choisi parmi :

- le nitruro-bis[(N-méthyl, N-(R,S)
1-tétrahydrofuranyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V), et
- le nitruro-bis[(N-éthyl, N-(R,S)
1-tétrahydrofuranyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V).

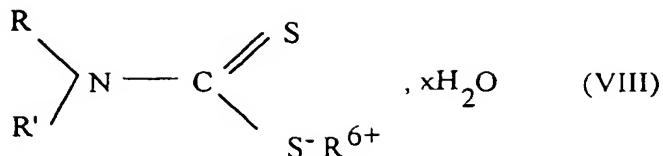
5 12. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le complexe est le nitruro-bis[(N-éthyl, N-2(2-méthoxy éthoxy) éthyl)dithiocarbamato]^{99m}Tc(V) ou le nitruro-bis[8-aza-1,4-dioxaspiro(4,5) décane dithiocarbamato]^{99m}Tc(V).

10 13. Procédé de préparation d'un produit radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir en solution un composé oxygéné du métal de transition M, avec

15 - 1) un ligand azoté constitué soit par un azoture d'ammonium ou de métal pharmaceutiquement acceptable, soit par un composé azoté comportant un motif N-N dans lequel les N sont reliés à des atomes d'hydrogène et/ou à des groupements organiques monovalents, par exemple par l'intermédiaire d'un atome de carbone ou d'un atome de S, ou dans lequel l'un des N est relié à l'atome de carbone d'un groupement organique bivalent par l'intermédiaire d'une double liaison et l'autre N est relié à des atomes d'hydrogène et/ou à des groupements organiques monovalents, par exemple par l'intermédiaire d'un atome de carbone ;

20 - 2) un agent réducteur constitué soit par du dithionite d'ammonium ou de métal pharmaceutiquement acceptable, soit par de l'étain II présent sous forme ionique dans la solution, et

25 - 3) un composé répondant à la formule



dans laquelle R et R' ont les significations données ci-dessus, R⁶ est un ion de métal alcalin, H⁺ ou NH₄⁺, et x est égal à 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 5.

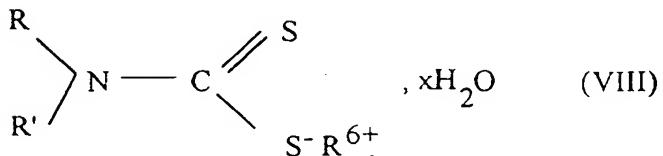
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le ligand azoté est le succinyl dihydrazide et l'agent réducteur est le chlorure stanneux dihydraté.

15. Trousse pour la préparation d'un produit radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'elle comprend

- un premier flacon contenant un sel d'étain et un agent complexant capable de maintenir l'étain sous forme ionique,

- un deuxième flacon contenant un ligand azoté, et

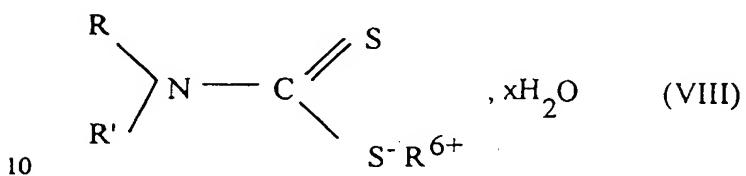
- un troisième flacon contenant un composé répondant à la formule :



25 dans laquelle R et R' ont les significations données dans la revendications 1, R⁶ est un ion de métal alcalin, H⁺ ou NH₄⁺, et x est égal à 0 ou est un nombre entier de 1 à 5.

16. Trousse pour la préparation d'un produit radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- un premier flacon contenant un sel d'étain, un ligand azoté et un agent complexant capable de maintenir l'étain sous forme ionique, et
- un deuxième flacon contenant un composé de formule



dans laquelle R et R' ont les significations données dans la revendication 1, R⁶ est un ion de métal alcalin, H⁺ ou NH₄⁺, et x est égal à 0 ou est un nombre entier de 1 à 5.

17. Trousse selon l'une quelconque des revendications 15 et 16, caractérisé en ce que le sel d'étain est le chlorure stanneux, l'agent complexant est l'acide 1,2-diaminopropane - N, N, N', N'-tétracétique ou un sel de celui-ci, et le ligand azoté est le succinyl dihydrazide.

18. Produit radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la scintigraphie du myocarde.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2736834

N° d'enregistrement
nationalFA 518613
FR 9508606

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	WO-A-93 01839 (CIS BIO INTERNATIONAL) 4 Février 1993 * revendications * ---	1-17
D,X	WO-A-90 06137 (ORIS SA) 14 Juin 1990 * revendications * ---	1-18
X	FR-A-2 698 272 (CIS BIO INT) 27 Mai 1994 * revendications * ---	1-17
X	WO-A-92 10214 (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 25 Juin 1992 * page 3, ligne 16 - page 4, ligne 13; revendications 1-3 * ---	1-18
A	WO-A-89 08657 (ORIS SA) 21 Septembre 1989 * revendications 1,16,17 * ---	1-18
X	NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 21, no. 2, 1 Février 1994, pages 263-268, XP000434379 COULAIIS Y ET AL: "SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIODISTRIBUTION OF NEW 99MTC OXO AND NITRIDO COMPLEXES WITH BI- AND TETRADENDATE UNSATURATED NS AND N2S2 SCHIFF BASES DERIVED FROM 2-AMINOCYCLOPENTENE-1- DITHIOPCARBOXYLIC ACID AS POTENTIAL HEART IMAGING AGENTS" * page 263 * * page 267, colonne 1, alinéa 1 * --- -/-	1-3,18
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
		A61K
1	Date d'achèvement de la recherche 23 Avril 1996	Examinateur Berte, M
EPO FORM 5003/02 (POC13)		CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2736834

N° d'enregistrement
nationalFA 518613
FR 9508606

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	<p>DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=123:137631, GHEZZI, CATHERINE ET AL: "Myocardial kinetics of TcN-NOET: a neutral lipophilic complex tracer of regional myocardial blood flow" XP002001329 * abrégé * & J. NUCL. MED. (1995), 36(6), 1069-77 CODEN: JNMEAQ; ISSN: 0161-5505, 1995,</p> <p>-----</p>	1-3,18
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.6)
1		
	Date d'achèvement de la recherche 23 Avril 1996	Examinateur Berte, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>
<p>EPO FORM 1993 03/91 (Int. CL.6)</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		